

Reflexión sobre interferón y esclerosis múltiple

Señor director:

Queremos utilizar esta sección para realizar una reflexión que pretende contribuir al debate sobre «controversias terapéuticas» previsto en el programa docente del XLII congreso de la SEFH. Nos referimos a un ensayo clínico en particular, betaferón o interferón beta-1b (IFNB) en esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR), que bien puede servir de reflexión para la revisión crítica de los ensayos clínicos con interferones en esclerosis múltiple.

Los datos más completos sobre IFNB en EMRR provienen de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado frente al placebo conducido por el Grupo de Estudio UBC MS/MRI, y Grupo de Estudio de La Esclerosis Múltiple con IFNB. Se evaluaron un total de 372 pacientes ambulatorios con EMRR definida, con una edad comprendida entre 18 y 50 años, y presentaban una puntuación de la Escala Ampliada de Estado de Discapacidad (EDSS) de Kurtzke de 5.5 puntos o menos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o IFNB a bajas dosis (1.6 MU) o IFNB a dosis altas (8 MU), administrados por vía subcutánea cada 48 horas.

Los objetivos primarios de estudio consistieron en medir la tasa anual de exacerbaciones, y la proporción de pacientes libres de exacerbaciones. Los objetos secundarios comprendían: tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación, gravedad del brote definido como el cambio cuantitativo de la puntuación NRS (Neurologic Reevaluation Scale), cambio de las puntuaciones en la EDSS y NRS con respecto al valor basal, área de lesión total de la enfer-

medad determinada mediante resonancia magnética (RM) anual, y la actividad de la enfermedad valorada por la RM en la cohorte de análisis RM frecuentes (cada seis semanas). La duración del estudio fue de tres años, con ampliación a cinco años, incorporándose el análisis por intención de tratar. Los resultados obtenidos fueron:

- 1) La reducción del número y de la gravedad de las exacerbaciones.
- 2) Una disminución de la actividad de la enfermedad.

Los autores concluyeron que el IFNB podía prevenir las exacerbaciones y la aparición de nuevas lesiones cerebrales, alterándose por primera vez la historia natural de la EMRR. Estos datos permitieron el registro del medicamento por la FDA y por la EMEA condicionado a los resultados obtenidos a largo plazo en un programa de vigilancia poscomercialización vigente en la actualidad. En el extremo opuesto se situó la administración australiana, que poco convencida de los resultados, decidió excluir el medicamento del régimen de financiación de la seguridad social.

Creemos que merece la pena, pues, revisar los datos obtenidos de este ensayo clínico sobre la efectividad de IFNB, con el fin de conocer el alcance y las limitaciones de los resultados obtenidos.

En primer lugar, no podemos pasar por alto que el agente sólo fue parcialmente efectivo, pues a pesar de que la frecuencia de exacerbaciones disminuyeron a un tercio, las tres cuartas partes de los pacientes que recibieron IFNB 8 MU continuaron teniendo brotes. Aunque el número de pacientes libres de exacerbaciones también fue mayor en los grupos del IFNB frente al grupo placebo, a partir del tercer año esta diferencia no fue

estadísticamente significativa. Además, los efectos positivos del IFNB sobre la tasa anual de exacerbaciones y el porcentaje de pacientes libres de exacerbaciones no se puede extrapolar a los efectos en discapacidad. La elección de los primeros como puntos finales no está motivada por las limitaciones propias que el tiempo impone al estudio. La corta duración de este tipo de ensayos, la propia variabilidad de la EMRR, el énfasis de la escala EDSS en las alteraciones motoras y los déficit de deambulación, y tal vez el escaso tamaño muestral, impiden que la puntuación EDSS detecte cambios en la variable de interés, es decir, en la discapacidad.

De hecho, la escala EDSS no considera disfunción cognitiva, fatiga o dolor, aspectos relevantes que discapacitan o reducen la calidad de vida en la EMRR, además de asumir que cada puntuación de la escala es igual. El deterioro de aumentar un punto de 1 a 2 no es equivalente al mismo incremento de 5 a 6.

En segundo lugar, no se detectaron cambios significativos en la NRS para ningún grupo y la mejora en la puntuación EDSS fue solamente modesta: un 20% de pacientes del grupo de IFNB frente a un 28% del grupo placebo mostraron un incremento de 1 punto sobre la escala basal. Si bien los valores basales y a los tres años de la EDSS se correlacionaron de forma significativa con el área de la lesión basal ($R=0.231$) y el área a los tres años ($R=0.262$), sugiriendo una cierta conexión entre el área de la lesión y el deterioro neurológico, esta correlación no puede considerarse adecuada porque solamente explicaríamos el 5-7% de la discapacidad en términos de área de lesión del SNC. Esto no puede sor-

prendernos puesto que estudios previos de RMN son neurológicamente silentes o aparecen durante períodos de remisión clínica.

En lo referente al flujo de pacientes, mención especial merece el elevado número de abandonos; 65 pacientes a los dos años y 123 a los tres años, lo cual pudo comprometer el análisis de los resultados. Además, de 20% de los pacientes que notificaron exacerbaciones dentro de los dos años no tuvieron verificación neurológica dentro del período especificado. Los autores no describen el análisis estadístico excluyendo a estos pacientes. Se realizó un análisis «por intención de tratar» a los dos años de estudio, pero los datos no fueron presentados de forma muy clara. No se conoce la información referente a la actividad de la enfermedad de los pacientes que se retiraron del estudio, lo que hace difícil comparar estos sujetos con aquellos que permanecieron en el estudio. También se podría sumar la falta de objetividad de carácter doble ciego (para el paciente y el investigador) debido a que muchos pacientes desarrollaron los efectos indeseables característicos del fármaco. Otro punto que merece especial atención es la aparición de reacciones adversas graves de tipo neurológico. La presencia de pacientes con síntomas depresivos fue dos veces mayor en el grupo tratado con IFNB-1b 8 MU que en el grupo placebo, notificándose un suicidio y cuatro intentos de suicidio en el grupo de IFNB, ninguno de estos eventos se notificó en el grupo placebo. De significado incierto y todavía por aclarar es el desarro-

llo de anticuerpos neutralizantes del IFNB (11% grupo placebo, 45% IFNB a altas dosis). Se encontró una correlación entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y un aumento de la tasa de recidivas, lo cual fue evidente a los 18-24 meses de tratamiento. Se desconoce la influencia de esta actividad neutralizante por anticuerpos sobre la respuesta a largo plazo o en la investigación de líneas terapéuticas futuras.

Los autores estimaron subjetivamente una reducción de costo global a través de una disminución de las hospitalizaciones, pero no se objetivó mediante un análisis de coste-efectividad. Pero quizá la cuestión más importante sea conocer si el efecto beneficioso del IFNB permitirá que los pacientes desarrollen una actividad social y laboral perfectamente normal. Habrá pues que incorporar instrumentos de medición de la calidad de vida relacionada con la salud en estos estudios, además de los métodos clásicos de medida del estado funcional. La escala de la calidad de bienestar y el EuroQol son indicadores de incapacidad y necesidad de atención sanitaria, que con las debidas adaptaciones, podrían ser útiles en estos estudios.

Pensamos que el hecho de que la administración sanitaria haya adoptado unas medidas de vigilancia poscomercialización mediante el control, supervisión y seguimiento de la dispensación del IFNB, puede marcar el camino hacia la vigilancia poscomercialización de todos aquellos medicamentos registrados en base a marcadores secundarios de eficacia. Sólo

queda esperar la publicación de los resultados finales.

Arroyo Domingo, E., Cortes Botella, P., Blanch Comes, J. R., Climent Grana, E.

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Alicante.

BIBLIOGRAFÍA

1. INFB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
2. Paty DW, Li DKB, MD the UBC MS/MRI Study Group; and the INFB Multiple Sclerosis Study Group. INFB beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:662-7.
3. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of a randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1227-85.
4. Malone M, Lomaestro B. Outcomes Assessment of Drug Treatment in Multiple Sclerosis Clinical Trials. *Pharmacoeconomics* 1996;9:198-210.
5. Cindy J Wordell. Use of Beta interferon in multiple sclerosis. *Hosp Pharm* 1993;28:802-7.
6. Interferon beta 1b. Hope or Hype? *DTB* 1996;9-11.
7. Interferon beta 1b. *Boletín Terapéutico Valenciano* 1996;34/3:9-11